機械器具（12）理学診療用器具

高度管理医療機器　抗発作用迷走神経電気刺激装置　34210000
（植込み型迷走神経刺激電極及びリード　44041000）
（植込み能動型機器用プログラマ　70586000）

迷走神経刺激装置　VNSシステム
（リード　VNS-L302S・VNS-L302L・VNS-L303S ・VNS-L303L・VNS-L304S・VNS-L304L）

再使用禁止

警　告

使用方法

・本システムは「迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン」に基づく認定を受けた医師のみが使用してください。

禁忌・禁止

使用方法

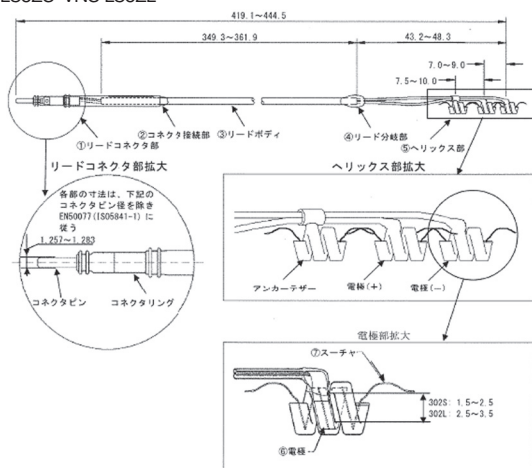
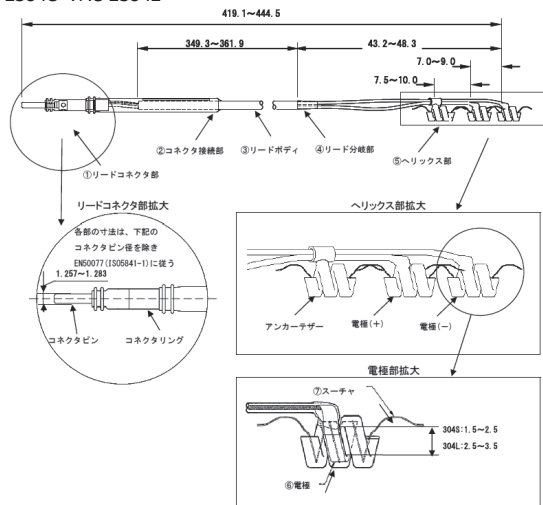
・再使用［ディスポーザブル製品のため］
・再滅菌［安全性・有効性が保証できません。］
・改造［意図した機能を保てなくなります。］
・超音波洗浄処理［製品内部が損傷を受けます。］

形状・構造および原理等

本システムは、パルスジェネレータ、リードおよびプログラミングワンドにより構成されます。
リードは抗発作用迷走神経電気刺激装置用の導線であり、神経束を刺激するための電極とパルスジェネレータと接続するためのコネクタを有しています。刺激電極は左頸部の迷走神経束に巻きつけて固定するためヘリックス(らせん)状になっており、ヘリックス部の内径には2mmのタイプと3mmのタイプがあり、神経束の太さに応じて選択されます。

構成品

名　称		数 量
リード（いずれかを選択）	VNS-L302S (Model 302-20)	1
	VNS-L302L (Model 302-30)	1
	VNS-L303S (Model 303-20)	1
	VNS-L303L (Model 303-30)	1
	VNS-L304S (Model 304-20)	1
	VNS-L304L (Model 304-30)	1
付属品		一式

VNS-L302S・VNS-L302L

VNS-L303S・VNS-L303L

VNS-L304S・VNS-L304L

主な材料と成分

名　称	原　材　料
コネクタ接続部	シリコーン
リードボディ	シリコーン
リード分岐部	シリコーン

名　称	原　材　料
ヘリックス	シリコンエラストマ
電極	プラチナ／イリジウム
スーチャ	ポリエステル

原　理

パルスジェネレータおよびリード

パルスジェネレータは電池で作動し、微弱な電気刺激を規則的に出力する電子機器です。電気刺激は本体に接続されたリードを介し、螺旋(ヘリックス)形状の電極より左頸部迷走神経束に伝えられます。
制御回路は設定に基づき刺激出力を制御するための信号を出力回路へ送り、出力回路はこれに従って定電流パルスを出力します。リードスイッチを閉じることにより、制御信号の内容に係わらず出力を停止させることができます。またリードスイッチのON/OFF動作は制御回路によって監視されており、特定のタイミングで切替を行うことでマグネットモード起動のトリガとして使用されます。アンテナはプログラミングワンドとの通信のため使用され、制御回路によって設定パラメータの受信や動作状態の送信が行われます。

0654-905294

てんかんの抑制

迷走神経束は約80%が求心性繊維から成り、頭部、頚部、胸郭、腹部からの内臓感覚を脳に伝達しています。パルスジェネレータからリードを介して迷走神経束へ伝達された刺激は、延髄の孤束核や網様体へ伝達され、そこから更に周辺の神経組織や上位の中脳、視床、視床下部、大脳基底核、大脳皮質といった広い範囲に間接的な影響を及ぼします。本治療法は、この刺激を持続的に行うことでてんかん発作等の脳波活動に作用を及ぼすものです。

使用目的、効能または効果

使用目的

迷走神経刺激装置 VNSシステムは、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者(開頭手術が奏功する症例を除く)の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置です。

品目仕様等

項　目	仕　様
1)コネクタリング～電極(+)間のインピーダンス	120～180Ω (VNS-L302S、VNS-L302L、VNS-L304S、VNS-L304L) 180～250Ω (VNS-L303S、VNS-L303L)
2)コネクタピン～電極(−)間のインピーダンス	120～180Ω (VNS-L302S、VNS-L302L、VNS-L304S、VNS-L304L) 180～250Ω (VNS-L303S、VNS-L303L)

操作方法または使用方法等

一般的な植込み手順

① 左頚動脈鞘および左迷走神経を露出させます。
② 胸部にジェネレータ埋め込み用のポケットを形成します。
③ 適切なリードサイズを選択します。
④ トネラを用いて頚部からポケットまで皮下トンネルを形成し、リードを通します。
⑤ 左迷走神経に電極を取り付けます。
⑥ 張力軽減用のカーブを形成した後、タイダウンを用いてリードを固定します。タイダウンはアンカーテザーおよび各電極中間部分の筋膜に、迷走神経と並行方向に配置します。
⑦ 胸鎖乳突筋上で張力軽減用のループを形成した後、タイダウンを用いてリードを固定します。タイダウンは鎖骨頭部側の筋膜に配置します。
⑧ リードをジェネレータに接続します。
⑨ リードがコネクタに十分差し込まれていることを確認し、トルクレンチを用いて固定ネジを締めます。
⑩ システム診断(プログラミングワンドを使用し、バッテリやリードの状態を自動計測して表示・確認を行う機能)を実施します。リードインピーダンスが高い場合などで、ジェネレータ単独の診断を行う際には、ジェネレータから一度リードを外し、試験抵抗器をコネクタに差し込み、診断を実施します。
⑪ ジェネレータをポケットに挿入します。余ったリードはコイル状にして、ジェネレータより体表側に入れます(ジェネレータの向こう側に入れません)。
⑫ ジェネレータを筋膜に固定します。
⑬ 二回目のシステム診断を実施します。
⑭ インタロゲーションを行い、出力が0.0mAであることを確認します。
⑮ 切開部に抗生物質を投与します。
⑯ 縫合します。

使用上の注意

重要な基本的注意

植込み時の注意

- 術前にすべての器具が滅菌済みであることを確認してください。[感染症が発生した場合、装置の摘出が必要になることがあります。]
- 箱やトレイ、製品に損傷がある、保管温度範囲外の温度に曝された、ヒートシールが不十分などの場合は、パッケージを開けないで返品してください。
- 手技に伴う感染症が発生した場合、本システムの摘出が必要になることがあります。
- 本システムを有効に活用し、かつ神経やリードが損傷する可能性を最小限にするため、システム各部の配置や配線には細心の注意を払ってください。
- パルスジェネレータとリードは、コネクタ規格(デュアルピン、シングルピン)を十分に確認し、適正な組み合わせで使用してください。[機器が損傷したり、正しく接続できないことで、治療効果が得られない可能性があります。]
- 手術時は、迷走神経が乾燥しないように注意してください。[神経の脱水により神経の膨張や損傷につながるおそれがあります。]
- 植込みの際には2mmおよび3mmすべてのサイズのリードを準備してください。[術前に神経束の太さを把握することは困難です。]
- 迷走神経束を確認し、最適なサイズの専用リードを開封・使用してください。
- 植込み術の際にはパルスジェネレータおよびリードの予備を用意しておいてください。
- リードの取扱いには十分に注意してください。極端な曲げ、ねじれ、引っ張り、手術器具による取扱い、機械的ストレスにより、リードが損傷することがあります。
- リードを植え込む前に生理食塩水などの溶液にリードを浸さないでください。[コネクタ部のシリコンが膨張し、パルスジェネレータに挿入することが困難になることがあります。]
- 頚部の主要動脈または静脈を傷つけないようにするため、必ず頚部切開部から胸部切開部の方向にトンネルを形成してください。
- トンネル形成時に動脈、静脈、神経を傷つけないように注意してください。
- トネラのバレットチップを締めすぎないようにしてください。[締めすぎるとバレットチップのねじ山をつぶしてしまいます。]
- トネラを25度以上曲げないようにしてください。[スリーブが曲がったりねじれたりします。]
- 電極は左側迷走神経に正しい方向で取り付けてください。デュアルコネクタピンのリードを使用する場合は、パルスジェネレータのコネクタに極性が正しく挿入されていることを確認してください。[電極リードの極性の反転は、徐脈を誘発する可能性があります。]
- 電極を迷走神経束に取り付けるとき、上頚心臓枝および下頚心臓枝が迷走神経から分離している箇所の真下を選んでください。
- 筋肉を通してリードを配線しないでください。[リードが損傷するおそれがあります。]
- リードを筋肉組織に縫合しないでください。
- リードの固定は必ずタイダウンを使用してください。[タイダウンを使わず直接結紮すると、リード損傷するおそれがあります。]
- ヘリックスとスーチャをつかんで操作しないでください。[スーチャがヘリックスから外れることがあります。]
- スーチャ同士を結ばないようにしてください。[神経の損傷につながるおそれがあります。]
- 電極やアンカーテザーは、取扱説明書に記載されている手順に従って慎重に取り付けてください。
- リード固定後、コネクタ部を軽く引っ張り、正しく固定されていることを確認してください。[リードボディを引っ張ると、リードの損傷につながるおそれがあります。]
- 取扱説明書に記載されている手順に従って、胸鎖乳突筋の真下と真上に適切なストレインリリーフを設けてください。[適切にストレインリリーフを設けないと、リードが損傷する可能性があります。]
- 張力によるリード損傷を防ぐため、鎖骨の上下にリードの十分な余裕を取ってください。
- 固定ネジが引っ込んでいることを十分に目視で確認してから、リードをパルスジェネレータの受け部に挿入してください。
- パルスジェネレータにリードを接続する前に、ヘッダ部に異物がないことを確認してください。
- パルスジェネレータにリードを接続する前に、コネクタ部に血液等が付着していないことを確認してください。
- リードはコネクタ部を曲げないようにしながら、パルスジェネレータのヘッダ部に注意深く挿入してください。
- ヘッダ部にリードコネクタを接続した後、正しく挿入されていることを目視で調べてください。
- リードとパルスジェネレータを電気的に接続するために、固定ネジを完全に締めてください。[固定ネジが完全に締められていない場合、リードインピーダンスが高くなったり、異常刺激が発生するおそれがあります。]

- パルスジェネレータの下側にリードを通さないでください。[パルスジェネレータでリードが圧迫され、破損するおそれがあります。]

リードについての注意

- リードコネクタ部の形状が、変形したり損傷していないか確認してください。変形や損傷を受けているリードは使用しないでください。
- リードのコネクタ部にミネラルオイルをつけないでください。
- 交換の場合は、念入りにコネクタの電極部を拭き取ってください。[特にリードコネクタの電源部の汚れにより接続不良を引き起こしやすいです。]
- 無理な力でパルスジェネレータからリードコネクタを抜くと、リードコネクタが破損することがあります。

その他の注意

- 植込み部位を圧迫したり、むやみにいじらないように患者に指導してください。[装置が破損したり、リードをパルスジェネレータから取り外してしまう可能性があり、結果として、迷走神経を損傷する可能性があります。]
- リードの損傷が疑われる場合は、「診断テスト」等によって損傷の有無を評価してください。リードの損傷が確認された場合は、刺激の中止(出力電流を0mAにすること)を考慮してください。[損傷したリードによる刺激の継続は痛み、炎症、声帯障害などの有害事象を誘引する可能性があります。]
- リード損傷が確認された状態でも、有効性が危険性を上回ると担当医師が判断した場合に限り、患者の状態を適切にモニタした上で刺激を継続してください。
- リードおよびトネラは水や他の液体がかかる場所に保存しないでください。[製品の無菌性が保証できなくなります。]
- 下記のようなことがあった場合は、リードおよびトネラは植込みに使用しないでください。
  - 落とした。[製品内部が損傷を受ける。]
  - パッケージ内部の滅菌工程インジケータがH_2O_2による滅菌で金から銅の範囲に入っていない。[無菌性が保証できない。]
  - パッケージに損傷等の異常がある。[滅菌状態が保証できない。]
  - 有効期限が切れている。[寿命や無菌性が保証できない。]
  - 超音波洗浄した。[製品内部が損傷を受ける。]
  - 再滅菌された。[安全性・有効性が保証できない。]
  - −20℃から＋55℃の範囲外に曝された[安全性・有効性が保証できない。]

摘出後の処理

- 摘出された、あるいは体液等が付着したリードの処理は、感染性廃棄物として、関連法および現地の所轄官公庁の指示に従い適正に処理してください。
- 苦情現品等の分析調査が必要な場合に限り、廃棄物処理法の趣旨に照らし、施設外へ持ち出される場合と同様に必ず梱包して感染等を防止する手段を講じた後に、製造販売業者、または販売業者へ返送してください。

不具合・有害事象

その他の有害事象

- 変声[以下、参照]
  - 神経の締付けがある場合、植込み後2,3日で変声が現れ、リードの抜去が必要となることがあります。
  - 植込み時の迷走神経の外傷は永久的な声帯障害を引き起こすことがあります。
  - 植込み時に迷走神経を粗雑に扱うと、神経に付与されたストレスの程度により3～4週間変声が認められることがあります。通常特別な処置をしなくても自然に改善しますが、改善するまでは刺激治療を始めないことを推奨します。
- 咽頭炎[本装置の刺激により咽頭炎が発生することがあります。刺激強度(出力電流、出力周波数、パルス幅等)を調節することにより、咽頭炎を軽減・消失することが確認されています。]
- 術後感染症[海外において、出荷数量に対して約1.5%の頻度で感染症例が報告されています。本システムや手術用器具を含めた術野の清潔管理に十分配慮してください。]

重大な不具合

- 刺激の停止・過度の刺激[本システム等の電子機器では、予想不可能かつ偶発的に回路構成部品あるいは電池の故障により、またリードとの接続不良あるいはリードに発生した不具合により刺激の停止および過度の刺激が発生し、適切な治療ができなくなることがあります。]

臨床成績

海外臨床試験成績

本システムについて、1988年から1996年にかけて5つの多施設共同(米国40, ドイツ2, カナダ、オランダ、スウェーデン各1)による臨床試験(E01～E05)が実施されています。これらの試験では合計450例の患者に対し611個の装置が植込まれ、のべ使用期間は901 device year (装置台数×使用年数)、患者一人当たりの平均使用月数は24ヶ月(調査時点)となっています。それぞれの試験の概要は下表(試験概要1および試験概要2)に示す通りです。

<試験概要1>

臨床試験	機序・危険因子
E01 (1988～1989)	迷走神経刺激を難治性てんかんの治療法として確立するために行われ、刺激装置としてCyberonicsのパルスジェネレータ＆リードが使用された。平均年齢31.6歳、計10人の患者を対象に評価が行われ、植込み後から回復期間、刺激(治療)期間、刺激停止(プラセボ)期間にて観察を行い、1日あたりの発作発生回数が治療前と比較してどれだけ変化したかによって有効性を評価した。
E02 (1990～1993)	本システムの有効性に関するデータを収集するために、4症例を対象に評価された試験である(本来は85症例程度による試験が行われる予定であったが、間もなくE03試験を着手し、そちらへ移行した事にともない本試験は少症例数に留まっている)。E01と同じく回復期間をおいて治療期間、刺激(治療)期間について観察を行い、発作発生頻度が治療前と比較してどれだけ変化したかによって有効性を評価した。
E03 (1990～1993)	刺激パラメータの違いにより治療効果に差があるのか否かを実証するため、115症例を対象に、無作為化、二重盲検、アクティブコントロールにて評価が実施された。患者はHIGH群(より高いエネルギで刺激を行う群)とLOW群(HIGHと比較して低いエネルギで刺激を行う群)に振り分けられ、それぞれの発作発生頻度の変化が観察された。
E04 (1991～1996)	迷走神経刺激により発作の頻度が減少することを証明するため、123症例を対象に評価された非盲検(オープンラベル)試験である。本試験は、それまでの試験において除外された難治性てんかん症例(12歳以下、全般てんかん、発生頻度6回未満/月)を対象に含め実施された。
E05 (1995～1996)	迷走神経刺激装置による治療が意識障害を伴う難治性てんかんの補助療法として有効であることを証明するため、無作為化、二重盲検化されたアクティブコントロール試験であり、198症例について評価された。E03と同様にHIGH群およびLOW群の差異について評価した。

<試験概要2>

試験	E01	E02	E04	E03	E05
試験のタイプ	長期的パイロットスタディ		長期的オープンスタディ	無作為化並行研究	
施設数	3	2	24	17	20
患者数※1	10	4	123	115	198
年齢(範囲)	32 (20-58)	33 (18-42)	24 (3-63)	33 (13-57)	33 (13-60)
女性の数(%)	4(36%)	2(50%)	57 (46%)	43 (37%)	104 (52%)
てんかん罹患年数(範囲)	22 (13-32)	20 (5-36)	17 (0.8-48)	21 (4-47)	23 (2-52)
発作の種類	部分	部分	全タイプ	部分	部分
治療開始前の観察期間(週)	2～4	3～6	3～6	-4～0	-12～0
試験参加時における抗てんかん薬投薬回数※2	1～2	1～2	データなし	0～3	1～3
試験実施中の抗てんかん薬平均投薬回数※2	1.0	1.0	2.2	2.1	2.1
ベースライン期間における1日あたりの発作回数中央値	0.6	0.42	0.65	H 0.70 L 0.85	H 0.58 L 0.51

※1:刺激開始前に手技上の有害事象(感染、神経束の腫れ)により脱落した症例を除いた患者数。

※2：プロトコル上では投薬を指示していないが、患者が試験に参加する以前から受けていた投薬が継続されていた。

試験結果

有効性：治療の効果について

前述したE01～E05の臨床試験を通じて、全体での発作頻度の減少率は、E04を除き平均で24％～40％（E03、E05においてはHIGH群）でした。また、1日あたりのてんかん発作回数が50％以上減少した症例の比率も、23％～50％（E03、E05においてはHIGH群）と報告されています。

E04の減少率の平均値である7％という数値については、他の試験の結果と比較して低い値でしたが、t検定（p≦0.05）により統計学的に有意な減少であることが確認されており、その他の評価値（減少率の中央値22％、50％以上の発作回数の低減を示した患者の割合29％）を併せ総合的に判定した結果「本システムは有効であった」と報告されています。

有効性：刺激パラメータによる効果の差について

2つのアクティブコントロール試験（E03、E05）において、HIGH群の発作頻度の平均減少率が24％及び28％、LOW群では21％及び15％でした。また、50％以上の減少率を示した症例の比率については、HIGH群で30％及び23％、LOW群で14％及び16％でした。このことから、HIGH群とLOW群との間で数値上効果に有意差が認められるものの、両群ともに発生頻度の減少効果があり、本システムは治療に有効であると結論付けられています。

＜試験結果概要1＞

試験	E01	E02	E04	E03	E05
有効性解析に登録された患者数	10	4	116	114	196
1日あたりの発作回数の減少率中央値	32%	48%	22%	H：23% L：6%	H：23% L：21%
1日あたりの発作回数の減少率平均	24%	40%	7%	H：24% L：6%	H：28% L：15%
平均からの偏差（HIGH群/LOW群）	—	—	—	17% （3%/31%）	13% （2%/23%）
1日あたりの発作回数が50%以上減少した症例の比率	30%	50%	29%	H：30% L：14%	H：23% L：16%

安全性

前述したE03、E05の臨床試験の中で、長期間（3ケ月以上）フォローアップされた無作為の症例の有害事象について評価が行われた。その結果、以下のとおり報告されています。

重篤な有害事象は17患者において発生していますが、手術に起因するものが13患者で、本システムを使用した刺激に起因する重篤な有害事象は4症例でした。本システムを使用した重篤な有害事象として、重篤な呼吸困難、低酸素症、手術中の刺激試験による一過性の心停止等が発生していますが、いずれも回復してその後の治療刺激でも問題なく治療が続けられています。

重篤でない有害事象として、変声、咳の増加、咽頭炎、知覚異常、軽度の呼吸困難、消化不良、吐き気等が報告されています。咳、のどの痛み、変声などについては、刺激条件を調節すれば消失することが確認されています。のどやくびの痛みや違和感は、電気刺激が迷走神経の近傍を並行する感覚神経（上喉頭神経の枝）に影響を与えることにより生じると考えられています。変声についても、迷走神経近傍を並行する反回神経への影響であると考えられています。これらの有害事象の中では、変声がもっとも多く経験されますが、治療を継続する過程でしだいに減少していきました。

＜試験結果概要2＞

	無作為に長期間（3ケ月以上）フォローアップされた314症例（591デバイス年※1）		無作為のフェーズHIGHの152症例のみ
観察された有害事象	患者数※2 （%患者数※3）	発生数 （発生率※4）	患者数※2 （%患者数※3）
重篤な有害事象※5			
手術に起因するもの	13（4.1%）	13（0.022%）	N/A
刺激に起因するもの	4（1.2%）	4（0.007%）	1（0.7%）
重篤でない有害事象			
変声	158（50%）	720（1.228%）	91（60%）
咳の増加	129（41%）	456（0.772%）	57（38%）
咽頭炎	84（27%）	182（0.308%）	36（24%）
知覚異常	87（28%）	377（0.638%）	32（21%）
呼吸困難	55（18%）	55（0.093%）	32（21%）
消化不良	36（12%）	98（0.166%）	22（15%）
吐き気	59（19%）	154（0.261%）	21（14%）
喘鳴けいれん	10（3.2%）	30（0.051%）	9（5.9%）

※1：装置ののべ使用時間
※2：各有害事象について、1回でも報告が上がった患者の数
※3：各有害事象について、1回でも報告が上がった患者数の割合
※4：1台で1年当りに該当する有害事象が発生する確率
※5：感染、神経麻痺、感覚鈍麻、顔面神経不全麻痺、左声帯麻痺、左顔面麻痺、左側横隔膜麻痺、左再発喉頭神経障害、尿閉、低発熱などを含む

まとめ

本システムは難治性てんかんの発作頻度を有意に低減させることができる、安全かつ有効なデバイスであることが確認されました。

貯蔵・保管方法および使用期間等

- 有効期限　：3年1ヶ月
（VNS-L302S、VNS-L302L、VNS-L303S、VNS-L303L）
3年
（VNS-L304S、VNS-L304L）
- 保管温度範囲：－20℃～＋55℃（結露のないこと）

包　装

1個単位で梱包

承認条件

1. てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、難治性てんかん発作に対する本品を用いた迷走神経刺激治療に関する講習の受講等により、本品の有効性および安全性を十分に理解し、手技および当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を得た上で、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、登録症例（国内治験症例を含む。）およびすべての小児症例の長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

主要文献および文献請求先

主要文献

- George L Morris,Wade M. Mueller：Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Neurology. 1999;53:1731-1735
- C.M.DeGiorgio,S.C.Schachter：Prospective Long-term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. Epilepsia. 2000;41(9):1195-1200
- A.Handforth,C.M.DeGiorgio,S.C.Schachter：Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. Neurology. 1998;51:48-55
- 朝倉哲彦、中村克己：難治てんかんに対する迷走神経刺激療法　新しい医療機器研究　1998：5(1)7-18
- VNS資格認定委員会：迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン

文献請求先

日本光電工業株式会社 商品事業本部
〒164-0003 東京都中野区東中野3-14-20
TEL（03）5348-1574

選任製造販売　日本光電　日本光電工業株式会社
東京都新宿区西落合1-31-4　〒161-8560
（03）5996-8000（代表）　Fax（03）5996-8091

外国特例承認取得者　Cyberonics, Inc.
100 Cyberonics Blvd. Houston, TX 77058 USA

外国製造業者　Cyberonics, Inc.
（アメリカ合衆国）

緊急連絡先　日本光電　コールセンタ　（0120）49-0990